

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

210

PAR

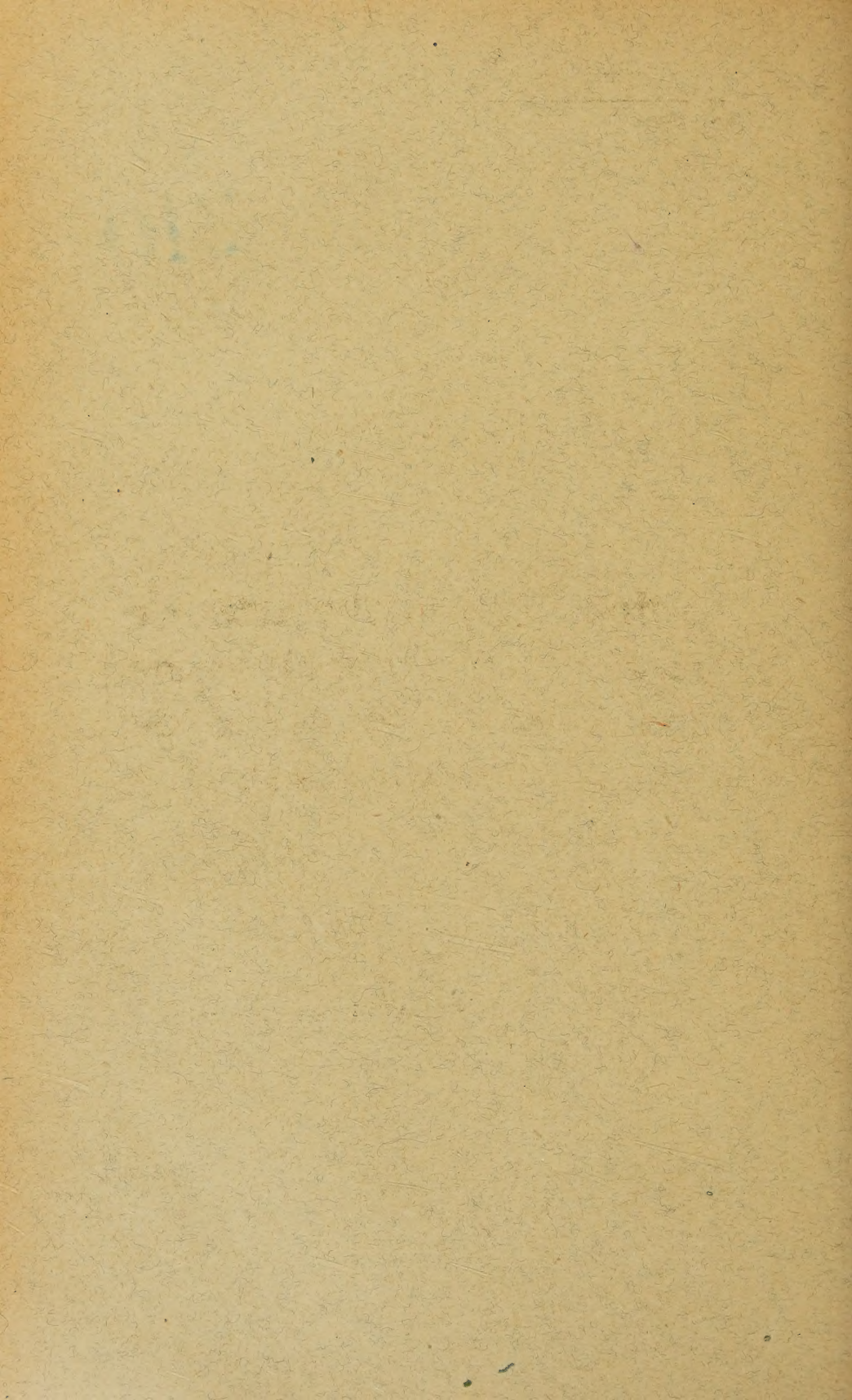
Joseph. HORNSTEIN

Né le 6 juillet 1910 à Zaleszczyki

**Contribution à l'étude de
l'opothérapie thyroïdienne
dans l'hérédo-syphilis de
la seconde enfance**

Président : M. le Professeur GOUGEROT

ÉDITIONS JEL
16, Rue Enest-Cresson
Paris



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

No

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Joseph HORUSTEIN

Né le 6 Juillet 1910 à Zaleszczyki

**Contribution à l'étude de
l'opothérapie thyroïdienne
dans l'hérédo-syphilis de
la seconde enfance**

Professeur **GOUGEROT**

ÉDITIONS JEL
16, Rue Enest-Cresson
Paris



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

1. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	TIFFENEAU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . *Neurologie et Psychiâtrie*
 BENARD (Henri) *Pathologie médicale.*
 BERNARD (Elienne). *Pathologie médicale.*
 BOULIN *Pathologie médicale.*
 BROCC *Pathologie chirurgicale.*
 BULLIARD *Histologie.*
 CATHALA *Pathologie médicale.*
 CHABROL *Pathologie médicale.*
 CHEVALLIER .. *Pathologie médicale.*
 DOGNON *Physique.*
 DONZELOT *Pathologie médicale.*
 FEY *Urologie.*
 GALLIARD *Parasitologie.*
 GASTINEL *Bactériologie.*
 GATELLIER *Pathologie chirurgicale.*
 DE GAUDART D'ALLAINES'. *Pathologie chirurgicale.*
 GAYET *Physiologie.*
 GIROUD *Histologie.*
 HAGUENAU ... *Pathologie médicale.*
 HALPHEN *Oto-rhino-laryngologie.*
 HAZARD *Pharmacologie.*
 HUGUENIN *Anatomie pathologique.*
 JOANNON *Hygiène.*
 LABBE (Henri).. *Chimie biologique.*
 LACOMME *Obstétrique.*
 LANTUEJOUL .. *Obstétrique.*

MM.

LAROCHE (Guy) *Pathologie médicale.*
 LEMAIRE *Pathologie expérimentale.*
 LEVEUF *Pathologie chirurgicale.*
 Mlle J. LEVY ... *Pharmacologie.*
 LEVY-VALENSI. *Neurologie et Psychiâtrie*
 MOREAU *Pathologie médicale.*
 MOULONGUET . *Pathologie chirurgicale.*
 MOUQUIN *Pathologie médicale.*
 OBERLING *Anatomie pathologique.*
 PETIT-DUTAILLIS... *Pathologie chirurgicale.*
 PIEDELIEVRE .. *Médecine légale.*
 PORTES *Obstétrique.*
 QUENU *Pathologie chirurgicale.*
 RICHTER *Physiologie.*
 SANNIE *Chimie biologique.*
 SENEQUE *Pathologie chirurgicale.*
 SEZARY *Dermatologie et syphiligraphie.*
 TROISIER *Pathologie expérimentale.*
 TURPIN *Pathologie médicale.*
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) *Pathologie médicale.*
 VELTER *Ophthalmologie.*
 VIGNES *Obstétrique.*
 WILMOTH *Pathologie chirurgicale.*

III. - AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE *Pathologie chirurgicale.*
 BUSQUET *Pharmacologie.*
 CHAILLEY-BERT . *Physiologie.*

MM.

LEROUX *Anatomie pathologique.*
 NEVEU-LEMAIRE . *Parasitologie.*
 ZIMMERN *Physique.*

IV. - AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI
 AUBERTIN
 BRULE *Clinique médicale.*
 CHIRAY
 DUVOIR
 HARVIER
 LIAN

MM.

GUENIOT
 LE LORIER ... *Clinique obstétricale.*
 LEVY-SOLAL ..
 METZGER

MM.

BASSET
 CADENAT
 HEITZ-BOYER.. *Clinique chirurgicale.*

MOCQUOT
 MOURE
 SCHWARTZ

V. - CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ... *Education physique.*
 FREY *Stomatologie.*
 LEDOUX-LEBARD *Radiologie clinique.*
 WEIL-HALLE *Puériculture.*

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE et A MON PERE.

*En témoignage de mon profond amour filial
et de mon infinie reconnaissance pour leur
affection, leur dévouement, leurs sacrifices*

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA GRAND'MERE.

A MA BELLE-SŒUR.

A MON BEAU-FRERE.

Meis et amicis.

A MA FEMME.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

M. le Professeur GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis, Professeur de
clinique des maladies cutanées et syphilitiques.

*Qui nous a fait le grand honneur d'accep-
ter la présidence de cette thèse. Qu'il
veuille bien recevoir l'hommage respec-
tueux de toute notre gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BLUM.

Ancien chef de clinique de la Faculté de Médecine de Paris, médecin assistant de l'hôpital Saint-Louis, médecin-chef du centre Dermato-Syphiligraphique de l'hôpital Saint-Denis.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans notre travail par ses bienveillants conseils.

En témoignage de notre profonde reconnaissance,

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE
PARIS.

Docteur JOSEPH HORNSTEIN.

*Contribution à l'étude de l'Opothériapiethy-
roïdienne dans l'Héredo-Syphilis de la
seconde enfance.*

INTRODUCTION

Le rôle de la syphilis dans les altérations des glandes à sécrétion interne apparaît chaque jour plus important. Les belles recherches du professeur Hutinel ont beaucoup contribué à éclairer cette question. Autrefois, on ne voyait guère que les formes graves de la syphilis héréditaire, c'est-à-dire une éruption pemphigoïde qui dès les premiers jours couvrait la plante des pieds et la paume des mains, puis des papules croûteuses autour de la bouche, du nez et des paupières, des macules jaunâtres, du coryza purulent, des taches cuivrées. Des lésions hépatiques, osseuses, testiculaires, pulmonaires, etc.

Si caractéristiques qu'elles soient, ces modalités cliniques de la maladie, nous semblent maintenant moins intéressantes que d'autres beaucoup plus nombreuses, dans lesquelles le mal reste latent ou garde une apparence bénigne, mais prépare sournoisement une foule de lésions et de dégénérescences. Ce sont ces formes autrefois négligées, qui dominent vraiment l'histoire clinique de l'hérédo-syphilis. Il faut bien savoir que pendant les derniers mois de la vie intra-utérine et les premiers mois qui suivent la naissance, la syphilis se comporte comme une septicémie, les tréponèmes se ré-

pandent dans la plupart des organes. L'atteinte que le mal héréditaire porte à certains organes ne diminue pas seulement leur résistance aux infections et intoxications, elle est capable de troubler leurs fonctions. Ce sont surtout les lésions dystrophiques, dont nous voulons parler.

Parmi eux les plus curieuses sont celles qui réalisent les insuffisances. Il en résulte que cette extension du domaine de la vérole devrait entraîner une véritable révolution dans les méthodes de traitement que réclame la maladie. Le traitement spécifique est naturellement indiqué ; son application doit être méthodique et prolongée ; mais il est souvent utile de lui associer une médication opothérapique, en rapport avec les troubles glandulaires que l'on reconnaît ou que l'on soupçonne.

Le but de notre thèse sera de montrer les rapports de l'hérédo-syphilis et du corps thyroïde et d'indiquer surtout le traitement opothérapique correspondant et son association avec le traitement antisiphilitique proprement dit.

C'est à la suite d'une leçon sur le traitement des dysthyroïdies d'origine hérédo-syphilitique que M. le Docteur Blum, nous a inspiré notre sujet de thèse et nous a demandé de préciser dans quelle mesure il faut faire l'opothérapie.

RAPPORTS DE L'HEREDO-SYPHILIS AVEC L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE

Si l'on voulait caractériser d'un mot le rôle de la syphilis, on dirait qu'elle est surtout une maladie dystrophiante. Parmi les lésions dystrophiques les plus intéressantes, sont celles des glandes endocrines. A vrai dire, c'est là un fait qui n'a rien de surprenant : par leur structure même, les glandes endocrines réalisent un terrain de culture de choix pour la syphilis. On sait que le tréponème attaque chaque organe par voie artérielle, or nul tissu est mieux irrigué qu'une glande close. Pour tous les syndromes endocriniens, on retrouve cette évolution en deux stades :

1. Vascularite par fixation du tréponème avec infiltration leucocytaire secondaire.

2. Envahissement tissulaire : l'infiltration embryonnaire pénètre dans les travées épithéliales. Tout d'abord il y a simple dissociation des éléments glandulaires, puis intervention des éléments de néoformation conjonctive qui préside au travail proprement dit de la sclérose. Les cellules nobles sont d'abord respectées, puis elles subissent un processus atrophique et à un moment plus avancé, se groupent en îlots pour constituer les gommes.

Le corps thyroïde est au point de vue endocrinien, la glande la plus importante, on conçoit que l'étude de ses rapports avec la syphilis n'a pas seulement un intérêt doctrinal, mais surtout un intérêt thérapeutique.

Dans le trouble thyroïdien de nature indéterminée, il faut savoir découvrir l'agression du tréponème, dont on connaît la grande affinité pour les vaisseaux et les glandes vasculaires sanguines. Inversement, au cours d'une syphilis en évolution et surtout dans la direction du traitement de la syphilis, il est indispensable de bien connaître les moindres réactions de cette glande, en dépister les signes les plus légers de défaillance pour y parer à temps par la médication opothérapique adjuvante qui est devenue un complément indispensable.

De l'étude de l'action de l'hérédo-syphilis sur le corps thyroïde, il résulte qu'elle agit par trois sortes de lésions.

1. Par des lésions évolutives spécifiques, tout comme la syphilis acquise.

2. En modifiant le terrain et en constituant un état diathésique.

3. Sur l'état mental d'une façon indirecte, principalement par atteinte des glandes endocrines et du système neuro-végétatif.

Mais ces trois facteurs s'intriguent et il n'est pas facile en présence d'un enfant instable, turbulent, ou présentant un léger degré d'arriération de faire la part qui revient aux lésions évolutives, aux troubles endocriniens ou sympathiques et au terrain syphilitique.

La solution du problème est rendue encore plus difficile,

parce que d'autres intoxications héréditaires, peuvent s'ajouter pour modifier profondément l'état nerveux et mental.

Les manifestations endocriniennes de l'hérédo-syphilis sont dues moins à une action directe du tréponème, qu'aux lésions ou aux troubles fonctionnels, qu'il a fait naître dans certains organes importants. Il s'agit là d'une action immédiate et indirecte (voir Hutinel).

L'hérédo-syphilis précoce peut arrêter le corps thyroïde dans son développement ou lui faire subir une regression. Chez les petits enfants, le corps thyroïde reste hypotrophique, œdémateux ou se développe mal. Ce sont ces anomalies de développement qui engendrent le plus souvent les troubles d'insuffisance thyroïdienne qui se manifestent à partir du 7^e au 8^e mois.

Le myxœdème hérédo-syphilitique étant très rare, c'est surtout l'hypothyroïdie dans ses formes frustes ou incomplètes que l'on soupçonne plutôt qu'on ne peut les affirmer, qui est la plus fréquente.

Quelle est l'étiologie de cette dystrophie ? Il est entendu que la syphilis est loin d'être la cause unique, mais elle est sans doute la plus fréquente et c'est pourquoi la recherche de ses stigmates, de ses réactions et des antécédents est indispensable. Cette recherche s'imposera d'autant plus qu'on n'aura trouvé aucune autre étiologie. Nombreuses sont les observations où dans le doute, un traitement d'épreuve étant institué, les résultats les plus encourageants sont obtenus. Car il est aussi difficile d'établir dans certains cas l'étiologie spécifique liés à l'hypothyroïdie, que cette hypothyroïdie elle-même.

En effet, dans les troubles endocriniens de l'hérédosyphilis tardive, les vérifications anatomiques, le critère parasitologique et les documents anatomo-pathologiques manquent le plus souvent. Les difficultés augmentent encore quand il s'agit d'établir l'hérédosyphilis en présence de dystrophies endocriniennes à la deuxième et troisième génération. Là, c'est la dystrophie elle-même qui s'est transmise et toute preuve de syphilis est pratiquement impossible à faire. Puisque la preuve anatomique des syndrômes endocriniens ne peut jamais être faite, que faut-il en conclure ? Avec Hutinel, nous croyons que toutes les fois qu'on rencontre une anomalie, un trouble de la nutrition, une tare, ou une dégénérescence que l'on explique mal, il faut songer à la syphilis. Ne jamais l'affirmer, mais toujours la rechercher sans parti pris, car le tréponème peut avoir disparu des tissus, mais les dystrophies peuvent persister et se transmettre. Dans le stade actuel de nos connaissances, nous croyons que c'est là la meilleure conduite à tenir.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

a) *Myxœdème congénital hérédosyphilitique.*

Il apparaît dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie, mais en général, on ne s'en aperçoit qu'après le sevrage ; peut-être pendant la période d'allaitement, l'arsenic et l'iode du lait atténuent-ils les effets de l'hypothyroïdisme. Le myxœdème congénital hérédosyphilitique ressemble au myxœdème de l'adulte, mais l'arrêt du développement physique et mental lui donne une physionomie très personnelle : il y a nanisme, idiotie myxœdémateuse. Le faciès est impressionnant, avec la tête grosse en pleine lune, engomée dans les épaules, le front bas et étroit, les petits yeux aux paupières bouffies, le nez court, les joues soufflées, de grosses lèvres avec langue pendante laissant s'écouler la salive, le tout s'accompagnant au maximum d'hébétude, d'apathie et stupidité. La palpation montre l'absence fréquente du corps thyroïde, le thorax est comme écrasé entre une tête énorme et un gros ventre. Les membres sont volumineux, avec des grosses extrémités violacées, infiltrées d'un œdème dur. Les cheveux sont secs et cassants, les ongles striés, la peau est sèche, rugueuse. La circulation et la nutrition sont défectueuses, d'où hypothermie et hypotension. Mais surtout survenant au moment du développement corporel et intellectuel, le myxœdème entraîne des troubles considérables.

1. *Le nanisme myxœdémateux* d'une part : la taille et le poids sont très inférieurs à la normale, les premières dents apparaissent très tardivement, la fontanelle demeure ouverte jusqu'à un âge avancé.

2. *L'idiotie myxœdémateuse* d'autre part : idiotie complète ; l'enfant ne sait ni se tenir debout, ni marcher. Il reste inerte sur sa chaise, manifestant par des cris ses sensations de faim ou soif, quelquefois il est incapable de manger seul. S'il grandit il finit par savoir marcher, mais ses mouvements sont lents et difficiles, il est gâteux et toute tentative d'éducation est inutile.

b) *Dystrophies thyroïdiennes hérédo-syphilitiques.*

La grande insuffisance thyroïdienne du myxœdème est exceptionnellement d'origine hérédo-syphilitique. L'hypothyroïdie dans ses formes frustes ou incomplètes, forme que l'on « soupçonne plutôt qu'on ne peut les affirmer » est beaucoup plus fréquente.

Cette hypothyroïdie se manifeste chez les enfants de 18 mois à deux ans par un retard de la parole et de la marche, qui s'ajoute au retard intellectuel des nourrissons. Il reste calme apathique, indifférent, sa peau est sèche, ses extrémités sont froides et cyanosées. Les membres restent courts. Son poids peut rester normal, son métabolisme basale est peu touché.

Après deux ans, l'enfant reste bouffi, apathique, comprend mal, reste en retard sur les autres.

Au moment de la puberté, les enfants restent hypotrophiques. Tous les signes notés dans le plus jeune âge persistent. Il s'y ajoute de l'obésité, parfois de l'œdème et

du rhumatisme chronique. Et surtout le phénomène le plus saillant, c'est le retard dans l'évolution sexuelle.

On constate dans un mot les signes atténués de l'infantilisme thyroïdien décrit par Brissaud et Meige.

A l'adolescence, les mêmes signes d'infantilisme persistent, gros torse arrondi, membres potelés, corps d'un enfant gros avec des organes génitaux rudimentaires.

Pour préciser le degré de l'insuffisance thyroïdienne, il faut faire un métabolisme basale, il faut le renouveler et ses modifications jointes aux transformations cliniques permettront de juger de l'efficacité du traitement. Reconnaître l'insuffisance thyroïdienne, ce n'est que résoudre une partie du problème. Il est indispensable de rechercher l'héredo-syphilis par l'interrogatoire des parents, les réactions biologiques. En cas de doute, constituer un traitement d'épreuve qui, s'il est encourageant, permettra de recourir à une thérapie plus active.

La maladie de Basedow survient en général chez les jeunes filles, au moment de la puberté. L'héredo-syphilis doit être recherché. Il peut en être souvent la cause.

c) *Rôle indirect de la syphilis thyroïdienne.*

La syphilis joue enfin un rôle étiologique par l'intermédiaire du corps thyroïde dans diverses affections dermatologiques. L'ichtyose, certaines alopecies, les obésités, l'onxyxis, troubles osseux, hydrorrhée nasale. Peut-être faut-il aussi incriminer le rhumatisme chronique, la maladie de Raynaud, certaines sclérodermies. Peut-être aussi la maladie de Paget.

d) *Syndrômes pluriglandulaires.*

Il est difficile, disait Barthélemy de rapporter à une seule glande déterminée, les stigmates dystrophiques ; il est préférable de les considérer comme un syndrome à prédominance uniglandulaire. On sait, en effet, le retentissement du corps thyroïde sur le pancréas, les surrénaux, l'ovaire, l'hypophyse, etc. Le professeur Gougerot, en collaboration avec le docteur Claude, ont montré que le processus morbide s'attaque à plusieurs glandes vasculaires sanguines réalisant les syndromes pluriglandulaires, c'est ce que nécessite l'opothérapie pluriglandulaire.

TRAITEMENT

Le traitement des manifestations endocriniennes comporte une double indication :

- a) un traitement antisypilitique,
- b) un traitement opothérapique.

En présence d'un enfant ou d'un adolescent présentant les stigmates dystrophiques (myxœdème ou dysthyroïdie) de la syphilis héréditaire, le traitement spécifique ne saurait à lui seul suffire, il faut lui adjoindre le traitement opothérapique. Le traitement spécifique guérit les manifestations actives de la syphilis héréditaire et il ne faut pas oublier que le traitement a beaucoup moins d'action sur les manifestations dystrophiques. En effet, la plupart des troubles que l'on observe au niveau des glandes à sécrétion interne ne sont dûs au tréponème que d'une façon indirecte aussi bien que l'efficacité du médicament spécifique ne soit pas négligeable, mais celui-ci ne peut exercer qu'une action modificatrice lente et souvent incomplète. Il n'en est pas de même si l'on prescrit simultanément une opothérapie adéquate. Cette opothérapie prend dans l'étude de la syphilis héréditaire d'autant plus d'importance chez l'enfant que le corps thyroïde est la glande qui stimule la croissance de l'organisme, qui active la nutrition et on comprend combien son atteinte dans un organisme jeune, en pleine évolution

et en complet développement, peut entraîner des répercussions fonctionnelles et vitales.

et en complet développement, peut entraîner des répercus-

C'est par un examen minutieux de la glande ou des glandes qu'on constituera l'opothérapie. Dans la syphilis héréditaire où les lésions organiques sont rarement très profonds, mais par contre généralement multiples, on est ordinairement forcé d'administrer simultanément plusieurs préparations. Ce sont les extraits thyroïdiens qui donnent les résultats les plus indiscutables. En présence d'un enfant myxœdémateux ou hypothyroïdien, le cas est simple. C'est aux préparations thyroïdiennes qu'il faut avoir recours. On en graduera les doses en tenant compte de l'âge de l'enfant, de l'intensité des manifestations, des réactions que produit la médication. L'emploi en est longtemps prolongé. On y associera comme traitement antisiphilitique les arsénobenzènes. Les hyperthyroïdiens par contre, supportent mal l'arsenic, ils sont surexcités, agités pendant toute la durée du traitement, le bismuth donne chez eux des résultats bien meilleurs.

Mais comme nous l'avons dit, bien souvent une seule glande n'est pas touchée. Si l'on peut observer souvent du myxœdème ou une maladie d'Addison, par exemple, on observe bien plus souvent des troubles complexes, où diverses glandes sont intéressées. C'est le propre de la syphilis héréditaire de toucher plusieurs glandes, de déterminer sur un point des troubles d'insuffisance, sur un autre, des troubles d'hyperactivité. Le problème thérapeutique n'en est que plus complexe et il est alors utile de prescrire des préparations associées pluriglandulaires, dans lesquelles l'ex-

trait thyroïdien et l'extrait surrénal ont presque toujours l'action principale. Les extraits glandulaires peuvent être administrés, simultanément ou successivement.

Quant au traitement spécifique, il doit aussi se modeler sur les circonstances. Trois cas peuvent se présenter :

1. L'hérédo-syphilis est certain et aux signes glandulaires s'ajoutent des stigmates spécifiques évidents. Le traitement doit être intense, associé à une médication opothérapique convenable.

2. Il n'y a pas de signes d'absolue certitude, mais on a toutes les raisons de suspecter la syphilis. Il suffit d'un traitement de moyenne intensité, mais qui doit être continué longtemps et associé à l'opothérapie.

3. Les troubles glandulaires sont au premier plan et l'on se demande sans pouvoir l'affirmer si la syphilis n'est pas la cause indirecte du mal. Un traitement d'épreuve s'impose, toujours associé à l'opothérapie. De ses résultats dépendront la continuation ou l'abandon de la médication spécifique.

Le traitement opothérapique doit être longtemps prolongé pour être actif et donner des résultats durables.

L'enfant très jeune peut supporter des quantités considérables d'extrait glandulaires, ainsi pourra-t-on forcer les doses si les troubles sont très intenses.

Dans les dystrophies endocriniennes hérédo-syphilitiques, on peut distinguer trois périodes, en ce qui concerne le traitement.

1. Une période précoce où le traitement spécifique suffit à guérir les accidents et les guérir définitivement.
2. Une période intermédiaire où on n'obtient plus

que des succès incomplets, beaucoup plus lents, à condition d'adjoindre au traitement spécifique, le traitement opothérapique.

3. Une période tardive où le traitement spécifique est sans effet et où la médication opothérapique agit pendant le temps où elle est administrée, mais sans pouvoir guérir définitivement les accidents.

OPOTHERAPIE THYROIDIENNE

a) *Modes d'emploi et d'administration.*

1. *La glande fraîche* fut autrefois beaucoup utilisée. Elle reste encore actuellement un bon produit pourvu qu'elle soit recueillie aux abattoirs dans de bonnes conditions. On choisit la glande thyroïde du mouton dont le lobe pèse en moyenne 1 gr. 50 ou celle du bœuf. On l'absorbe crue, étalée sur un pain où finement hachée dans du bouillon tiède. Cette méthode doit être abandonnée si l'on ne peut exercer un contrôle rigoureux de la récolte de la glande, parce que son tissu est facilement altérable d'où il se produit une autolyse et une putréfaction.

2. On utilise actuellement la poudre du corps thyroïde desséché dont 0 gr. 10 correspondant à une quantité de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 de glande fraîche, sous forme de poudre, cachets, tablettes ou comprimés. On la mélange en général, à une poudre inerte.

3. Les *extraits glycerinés* ne sont plus guère employés.

4. Il faut citer l'extrait désalbuminé qu'on peut utiliser en injections intramusculaires qui sont bien tolérées par les tissus ; cet extrait contient 0 gr. 50 d'extrait frais par ampoule.

5. *La thyroxine* serait le principe actif de la sécrétion interne de la glande thyroïde. C'est une substance cristallisée et chimiquement définie, extraite de la thyroïde, par Kendall, en 1914.

A doses très faibles, on a constaté que de petites doses de moins de 1 mgr, introduites quotidiennement dans la veine d'un malade parvenaient à compenser toute perte ou destruction de thyroxine dans son organisme, perte qui, chez un myxœdémateux, oscille entre 0 mgr 2 et 0 mgr 4 par jour. On parvient ainsi à rétablir à son taux normal, son métabolisme de base. A doses faibles de 1 mgr, on obtient des effets plus prononcés et plus prolongés. A doses fortes, à partir de quelques milligrammes, la thyroxine produit des troubles, caractérisés par de la perte de poids, de la tachycardie et de l'irritabilité.

On peut administrer la thyrotine par voie buccale, mais ce mode d'administration donne des résultats moins nets et moins constants que la voie intraveineuse, en raison sans doute d'une absorption incomplète par le tube digestif. Aussi, les doses devront-elles être plus fortes pour amener des résultats. La voie intramusculaire est beaucoup plus efficace que la précédente. Ce n'est cependant pas elle que nous conseillons non plus, à cause d'un trouble de tension, très passager, qu'elle provoque. La voie intraveineuse est la voie de choix pour l'introduction de la thyrotine dans l'organisme et c'est celle qui est le plus généralement adoptée.

Elle représente sur les autres préparations thyroïdiennes, l'avantage d'être plus active à des doses infiniment

moindres, et surtout étant une substance chimiquement définie, de pouvoir être très exactement dosée et, par suite, très strictement adaptée à chaque cas clinique.

En résumé, la poudre doit être préférée dans la plupart des cas en raison de sa posologie facile, la thyroxine sera réservée aux malades chez lesquels on veut obtenir un effet rapide et intense.

Boothby et Tiffeneau admettent que 1 milligramme de thyrotine correspond à 0 gr. 40 ou 0 gr. 60 de corps thyroïde desséché.

b) *Indications thérapeutiques.*

L'indication principale de l'opothérapie thyroïdienne, c'est le traitement du myxœdème congénitale, dont le traitement est semblable à celui du myxœdème acquis. Les résultats de ce traitement peuvent être considérés comme les plus satisfaisants de toute organothérapie. C'est une thérapie de substitution qui a comme but de remplacer une partie déficiente du corps thyroïde par une partie dont les fonctions sont intactes.

Mais l'opothérapie thyroïdienne peut être aussi régulatrice ou stimulatrice en cas de dysthyroïdie et dans les syndromes d'instabilité de Léopold Lévi.

Une seule contre-indication d'ailleurs théorique est constituée par l'existence d'un état sympathicotonique.

c) *Intolérance et accidents.*

La plupart des sujets supporte bien la médication thyroïdienne. Il y a des cas où l'apparition des signes d'hyperthyroïdie fera reconnaître que la dose est trop forte. On descendra alors à une dose inférieure à celle qui est ordonnée.

L'accoutumance à la médication, qui se traduira par l'atténuation des effets d'abord obtenus, conduira d'autre part à augmenter la dose.

Il y a quelques rares cas d'idiosyncrasie, dont il faut immédiatement suspendre la médication.

Les signes d'alarme sont la chute brusque du poids et la température, qui nécessitent, la diminution de la dose ou même l'interruption de la cure.

Il faut distinguer :

1° Les petits accidents :

a) Troubles nutritifs : amaigrissement, inappétence ;

b) Troubles nerveux : tremblements, insomnie, agitation, sueurs ;

c) Troubles cardio-vasculaires : palpitation, accélération du rythme ;

d) Troubles digestifs : diarrhées, vomissements, nausées.

2° Les accidents plus sérieux : notamment la tendance syncopale, dyspnée, phénomènes épileptiformes.

3° Les accidents graves : la syncope et la mort subite. Les accidents ne sont souvent pas imputables au corps thyroïde lui-même, mais ils sont dûs à la présence des lipoides très toxiques, qui n'ont aucune action thérapeutique et peuvent être séparées par une technique appropriée.

d) *Posologie.*

1. En règle générale, tout sujet à qui l'on prescrit un traitement par le corps thyroïde, doit être régulièrement pesé le matin à jeun, à la même heure, l'intestin et la vessie étant vidés. On doit prendre la température matin et soir et

établir une courbe du pouls le matin au lit, au réveil. Il faut rechercher le métabolisme basal.

2. Commencer le traitement le plus tôt possible et le continuer longtemps, parfois indéfiniment.

3. Débuter par les doses infinitésimales et ne les augmenter que petit à petit, en se rappelant qu'il existe une période latente pendant laquelle la médication n'agit pas.

4. Interrompre fréquemment le traitement qu'on donnera par exemple une semaine sur deux, ou 10 jours sur 20, quand la dose d'entretien sera trouvée, même une semaine par mois.

5. Guetter les premiers accidents : palpitations, agitation, insomnie, bouffée de chaleur, éruptions diverses, prurit, amaigrissement, albuminurie.

*⁴
* *

Il faut considérer trois étapes dans le traitement :

a) Période d'entraînement, 2-3 semaines pour rechercher l'intolérance ;

b) Période du traitement actif (attaque) quand la dose optima est trouvée pour corriger l'insuffisance thyroïdienne, sous le contrôle du métabolisme basal ;

c) Période d'entretien, qui dure toute la vie, où on cherche la dose utile.

Exemple d'un traitement d'un myxœdème congénital d'origine hérédosyphilitique chez un enfant de 5 ans.

Il faut savoir que la dose moyenne destinée à corriger une dysthyroïdie infantile est égale à environ 0 gr. 02 de poudre de corps thyroïde desséchée par jour et par année d'âge.

La période d'entraînement va durer 3-4 semaines par

périodes alternées : 5 jours de traitement en donnant :

les 1^{er} 2^e 3^e 4^e 5^e jours
 0 gr. 01 0 gr. 02 0 gr. 03 0 gr. 04 0 gr. 05

puis 5 jours de repos, puis à nouveau 5 jours de traitement en donnant :

les 1^{er} 2^e 3^e 4^e 5^e jours
 0 gr. 02 0 gr. 03 0 gr. 05 0 gr. 07 0 gr. 08

puis à nouveau 5 jours de repos ; après quoi 5 jours de traitement encore pour tâcher d'obtenir la *dose optima* 0 gr. 10 en procédant ainsi :

les 1^{er} 2^e 3^e 4^e 5^e jours
 0 gr. 07 0 gr. 08 0 gr. 08 0 gr. 09 0 gr. 10

On observera les phénomènes d'intolérance éventuels, après quoi au bout de 5 jours de repos on procédera au :

Traitement d'attaque (si dose optima 0 gr. 10).

10 jours de suite 0 gr. 10 ; 5 jours de repos ; 10 jours de traitement de 0 gr. 10 et ainsi de suite. On observera les réactions chimiques sous le contrôle du métabolisme basal. Quand l'effet clinique recherché est obtenu, on cesse le traitement d'attaque pour passer au *traitement d'entretien* : 0 gr. 10 tous les deux jours ou même 0 gr. 05 tous les deux jours.

MM. Nobécourt et Maillet conseillent des cures de 1 à 15 jours, séparées par des intervalles de 5 à 10 jours. On commence par des doses faibles et on augmente tous les deux jours de la dose initiale. Avec la poudre on débute par un 1/2 ou 1 centigramme par jour et on arrive à donner 4 à 5 centigrammes après 15 jours. La dose moyenne étant de 0 gr. 02 par jour et année d'âge, correspondant à 0 gr. 05 ou 0 gr. 10 de glande fraîche.

Léopold Lévi conseille qu'une fois la dose convenable choisie, on la prescrit trois fois par semaine et l'on augmente d'une unité par semaine, jusqu'à résultat obtenu. On suspendra la médication pendant trois jours tous les quinze jours, ou une semaine après quatre semaines.

* *

La *thyroxine*, paraissant représenter, comme nous l'avons dit, le principe actif de la sécrétion interne de la thyroïde, répond évidemment aux mêmes indications thérapeutiques que les autres préparations thyroïdiennes. Par conséquence on pourra l'instituer comme traitement opothérapique dans les dysthyroïdies d'origine hérédosyphilitique.

La dose employée chez les enfants dans les cas légers, est de 0 mgr. 02 à 0 mgr. 04, donnée tous les deux jours. Dans les cas plus graves, il est nécessaire de donner des doses quotidiennes de 0 mgr. 5 à 2 mgr.

Dans tous les cas il faudra cesser le traitement dès l'apparition des symptômes d'hyperthyroïdisme et à ce moment le malade pourra être maintenu dans un état normal par l'administration journalière de toutes petites doses.

* *

Les médecins allemands utilisent comme traitement opothérapique la *Thyreoidine* (*Thyreoidinum siccatum*) qui est obtenue en desséchant et en pulvérisant à une température peu élevée la glande thyroïde fraîche des moutons. Une partie de thyreodine correspond à cinq parties de glande fraîche. On commence avec des doses de 0 gr. 10 de thyreoidine tous les deux jours et on augmente les doses progressivement jusqu'à 0 gr. 3. On fait d'abord une cure de quatre semaines. A ce moment-ci on constate déjà des résultats satisfaisants.

On interrompt la cure pendant 2-3 semaines et on recommence de nouveau pendant un mois, en diminuant les doses avec des intervalles de quatre semaines. On arrive ainsi à une dose quotidienne de 0 gr. 1 de thyreoïdine. En cas de récidence, on augmente de nouveau les doses.

*
**

Comme médicaments renforçants l'opothérapie thyroïdienne, il faut citer l'arsenic, l'iode, le fer, les cures marines et thermales.

ASSOCIATION DE L'OPOTHERAPIE THYROIDIENNE ET DES MEDICAMENTS ANTISYPHILITQUES PROPREMENT DITS

a) *Opothérapie thyroïdienne et mercure* : Le mercure est le médicament de choix comme début du traitement. Dans la seconde enfance où les veines de coude sont facilement accessibles, le *cyanure* intraveineux à la dose quotidienne de 5 milligrammes à 1 centigramme dilué dans 1 à 2 cc. de sérum constituera une excellente médication. La série de 10 à 15 injections, sera suivie par le traitement arsenical. Le tableau suivant montre les doses suivant l'âge et le poids des enfants :

Age	Poids	Dose
2 à 3 ans	11 à 12 kilos	0 gr. 002 à 0 gr. 003
4 à 5 »	13 à 14 »	0 gr. 003 à 0 gr. 004
7 »	18 »	0 gr. 004 à 0 gr. 005
10 »	24 »	0 gr. 005 à 0 gr. 007
12 »	30 »	0 gr. 008

Le *calomel* est un médicament d'exception. Le calomel est incorporé à une huile camphrée à la dose de 2 1/2 centigr. par injection intramusculaire, en pouvant augmenter chez

les enfants de 10 à 15 jusqu'à 5 centigr.

Par voie buccale on emploie notamment les solutions de *lactate de mercure*, préférés à la liqueur de Van Swieten. On donne 10 gouttes par kilo et par jour jusqu'à l'âge de 3 ans et 8 gouttes par kilo et par jour, de 3 à 10 ans.

Les *frictions mercurielles* donnent chez les enfants des résultats remarquables. Une contre-indication : les lésions cutanées.

On utilise le plus souvent, soit l'onguent napolitain doublé, soit la pommade mercurielle du codex. La friction doit être faite le soir. Après lavage préalable de la peau, on étale la pommade et l'on frictionne légèrement jusqu'à ce que le médicament soit bien absorbé. On applique alors sans laver une bande de gaz qu'on laisse toute la nuit. Le lendemain on enlève le reste. La dose moyenne pour les enfants est de 3 à 4 grammes par jour.

L'huile grise à la dose hebdomadaire de 5 à 6 centigr. par séries de 10 injections est, à notre avis, un bon traitement de fond de l'hérédosyphilis. A toutes ces indications des médicaments spécifiques, doit être adjoint l'opothérapie thyroïdienne de la façon suivante. On institue des cures de 10 à 15 jours, séparées par des intervalles de 5 à 10 jours. On commence par des doses faibles et on les augmente tous les deux jours de la dose initiale. On débute avec 1/2 à 1 ctgr. de poudre par jour et on arrive facilement à donner 4 à 5 ctgr. par jour.

b) *Opothérapie thyroïdienne et arsenic* : L'arsenic réclame de la prudence et une grande surveillance, surtout pour les sujets vago-sympathiques. Il faut prévenir les accidents (crise nitritoïde, apoplexie séreuse).

L'arsenobenzol, le 606 d'Ehrlich est actuellement délaissé.

Le novarsenobenzol, le 914 d'Ehrlich est plus maniable. Il est employé chez les enfants par voie intraveineuse lorsqu'il existe des lésions évolutives qu'il convient de juguler rapidement. En ce qui concerne les doses à employer, il est en général préférable de tâter la susceptibilité du malade au cours des premières injections en donnant par exemple un cinquième de centigramme par kilo et en augmentant rapidement les doses pour atteindre le plutôt possible la dose optima. On fera des séries de 10 injections allant pour un enfant de 10 ans de 0 gr. 05 puis 0 gr. 10. La dose maxima ne dépassera pas 0 gr. 30. Le total du médicament sera de 2 à 3 grammes par série, suivant l'âge.

Le sulfarsénol est couramment utilisé. Par voie intraveineuse il s'emploie aux mêmes doses et avec les mêmes techniques que le 914. Les réactions douloureuses locales sont rares et passagères. Par voie sous-cutanée on commence avec un cinquième de centigramme par kilo de poids et on atteint comme dose maxima moyenne 0 gr. 01 à 0 gr. 015 par kilo. Les séries comprennent 5 à 20 piqûres, deux fois par semaine, de façon à atteindre 2 à 3 grammes par série.

Parmi les *arsenobenzènes pentavalents*, il faut citer *l'hectine*, *l'acétylarsan* qui peuvent rendre de grands services, les accidents d'intolérance sont beaucoup plus rares. Les doses à employer chez l'enfant sont, d'après certains auteurs, de 3 à 4 centgr. par kilo. Il est préférable de ne pas donner des doses si élevées et de donner des doses progressives pour atteindre dès la deuxième ou troisième injections, 2 centigr. Le traitement comporté 12 injections bi-hebdomadaires.

Le treparsol et le stovarsol présentent le gros avantage de pouvoir être administrés par la voie buccale, mais comme nous le savons, ils donnent par conséquence des résultats inférieurs à ceux qui sont administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les doses à employer sont 1 à 2 centigrammes par kilo de poids comme dose moyenne et on peut même atteindre sans inconvénient 5 centigrammes par kilo. Il faut quatre jours de médication et quatre jours de repos, ceci pendant six semaines à deux mois.

En ce qui concerne l'opothérapie thyroïdienne qu'il faut associer, nous pensons qu'on peut suivre les recommandations d'Halliou :

De 2 ans et demi, le quart de la dose de l'adulte.

De 5 ans, le tiers de la dose de l'adulte.

De 10 ans, la moitié de la dose de l'adulte.

De 15 ans, la dose de l'adulte qui est de 0 gr. 10 à 0 gr. 30.

10 à 15 jours de traitement, séparé par des intervalles de 5 jours.

c) *Le Bismuth* est une arme puissante qui réussit là où les autres médicaments ont échoué. Les sels de Bi seront utilisés avec avantage par séries alternant avec le Hg et l'arsenic. Il faudra surveiller la bouche, les urines et suspendre la médication à la moindre alerte. Eviter les iodo-bismuthates.

d) *L'iodure* de potassium est indiqué à l'occasion des lésions tertiaires gommeuses et scléro-gommeuses. Ce médicament est généralement bien supporté aux doses moyennes de 0 gr. 20 par année d'âge, on donnera 0 gr. 50 à

0 gr. 75 à 3 ans et 2 gr. à 4 gr. à 10 ans. Les cures de 10 jours de 1 k. seront données.

e) *Conduite générale à tenir.*

Il est une notion essentielle dans le traitement de l'hérédosyphilis, c'est la nécessité de traiter les enfants non seulement d'une façon intense, mais aussi prolongée. A l'heure actuelle, tout le monde est d'accord, pour poursuivre le traitement pendant au moins quatre ans. Il faut suivre de très près l'action du traitement, de faire de temps en temps des enquêtes sérologiques. Si les accidents ont disparu, il faut néanmoins continuer pendant des années à traiter l'hérédosyphilis.

Nous conseillons pendant la période qui va de 5 à 10 ans, chaque année une série arsenicale (sulfarsénol ou acétylsan), une série mercurielle (6 injections hebdomadaires de l'huile grise) et une série de sels insolubles de Bi (Ainiby ou Muthanol). — *C'est dans la syphilis de la seconde enfance que l'opothérapie thyroïdienne a son application de choix, étant donné qu'à cette période surtout on observe des nombreuses formes dystrophiques latentes.*

CONCLUSIONS

1. Le corps thyroïde est au point de vue endocrinien, la glande la plus importante pour un organisme jeune comme celui de l'enfant étant donné qu'elle stimule sa croissance et active sa nutrition. Son atteinte dans l'hérédosyphilis comporte une double thérapeutique.

a) Un traitement spécifique ;

b) Un traitement opothérapique.

2. Le traitement spécifique ne saurait à lui seul suffire, sauf au début. Pour l'instituer, il faut tenir compte de la valeur du corps thyroïde. Chez les malades qui présentent :

a) Une tendance hypothyroïdienne, il vaut mieux employer comme traitement antisiphilitique le mercure en injections intraveineuses ou intramusculaires. Utiliser avec prudence les novarsénobenzènes susceptibles de déclencher chez eux des crises nitritoïdes.

b) Dans l'hyperthyroïdie c'est au bismuth qu'il faut donner la préférence pour obtenir des résultats satisfaisants.

3. Il faut instituer précocement l'opothérapie thyroïdienne.

a) *Indications* : Ce sont les troubles *dysthyroïdiens*. Nous ne parlons ici des grandes syndromes du myxœdème congé-

nital et de l'insuffisance thyroïdienne. C'est dans la syphilis de la seconde enfance que l'opothérapie thyroïdienne a son application de choix, puisqu'à cette période surtout, on observe des nombreuses dysthyroïdies latentes (retard de la croissance, retard intellectuel, apathie, troubles psychiques, troubles de la nutrition).

b) *Conduite à tenir* : On graduera les doses en tenant compte de l'âge de l'enfant, de l'intensité des manifestations, des réactions que produit la médication. Commencer par les doses infinitésimales et ne les augmenter que petit à petit sous le contrôle du métabolisme basal pour rechercher l'intolérance. Le traitement doit être intermittent, mais longtemps prolongé.

c) *Mode d'emploi* : C'est la poudre du corps thyroïde desséché par voie buccale qui est généralement adoptée à cause de sa posologie facile, à la dose de 0 gr. 02 par année d'âge.

d) Des *accidents* peuvent exceptionnellement survenir. Ils se traduisent par des troubles cardio-vasculaires : palpitations, tachycardie.

Par des troubles nerveux : tremblements, insomnie, agitation, sueurs.

Par des troubles nutritifs : inappétence, amaigrissement.

Par des troubles digestifs : diarrhée, constipation, vomissements.

e) *Contre-indications* : Cachexie de l'enfant, athrepsie, maladie du cœur.

f) *Dans l'hyperthyroïdie* : Donner la iodothyrosine par voie buccale.

Contribution à l'étude de l'opothérapie thyroïdienne dans l'hérédosyphilis de la seconde enfance

Thèse par Joseph HORUSTEIN

Professeur GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer le

Recteur de l'académie de Paris

Vu le Doyen:

CHARLETY.

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT : Opothérapie en thérapeutique infantile.
- BARTHÉLÉMY : Hérédo-syphilis des glandes endocrines.
(*Thèse*, Paris 1919.)
- L'hérédo-syphilis des glandes à sécrétion interne.
(*Bulletin Médical*, 22 septembre 1919.)
- BABONNEIX : Thérapeutique infantile.
- Hérédo-syphilis des glandes endocrines. (*Vie médicale*, 1922.)
- BAYER : Klinisches Lehrbuch der Inkretologie u. Inkrétotherapie.
- BLUM (Docteur Paul) : Leçon « le corps thyroïde dans le traitement de la syphilis » en voie de publication.
Février 1934.
- CLAUDE et GOUGEROT : Travaux sur les syndrômes pluriglandulaires. (*Société de Biologie*, 28 décembre 1907.)
- GAUCHER, GOUGEROT, MEAUX, SAINT-MARC : Sur l'hérédo-syphilis. (*Société française de dermatologie et syphiligraphie*, 6 juin 1922.)
- GOUGEROT : Traitement de la syphilis en clientèle.
- GUY LAROCHE : Précis de l'endocrinologie.
- HIGOUMENALIS : Hérédo-syphilis de la deuxième génération et

son traitement. (*Thèse de Paris*, 1923.)

HIRSCH : Erkrankungen der endokrinen Drüsen.

F. HUTINEL et le D^r Alice LINOSSIER ARDOIN : Traitement de l'hérédo-syphilis.

KAPLAN : Traitement des troubles de la croissance dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant. (*Gazette Médicale de France*, 15 juin 1934.)

J. LACOPÈRE et VALLÉRY-RADOT : Traitement de la syphilis héréditaire et de la syphilis infantile acquise.

Léopold LÉVI : Opothérapie endocriniennes, ses applications journalières.

NOBÉCOURT et MAILLET : Thérapeutique chez les nourrissons.

RAAB : Innerjekretorische Störungen u. Organotherapie.

ROUILLARD et CALMELS : Hérédo-syphilis, ses manifestations multiples. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 29 mai 1926.)

SCHULMANN : La syphilis des glandes endocrines. (*Paris Médical*, 29 mai 1920.)

THÉODORESCO : Myxœdème syphilitique. (*Thèse de Paris*,

TIXIER L. : Les syndrômes endocriniens.

TIXIER et VIGNÉ : Traitement de l'hérédo-syphilis. (*Journal Médical français*, mars 1923.)

VEROTTI : Hérédo-syphilis de la deuxième génération. (*Medic. Pratic.*, Naples 1924.)

WATRIN : Hérédo-syphilis et glandes endocrines. (*Revue Médicale de l'Est*, Nancy, 1^{er} novembre 1931.)

ZONDEK : Krankheiten der endokrinen Dürsen.

1891

THE
JOURNAL OF
DOCTORAL MEDICINE

Volume 1

Number 1

1891

Published by the American Medical Association